Revisor B:

Trata-se de um estudo original, que aborda um tema de relevância atual e que se propõe avaliar a abordagem de uma patologia frequente da gravidez com potenciais consequências para o feto.

Título

Parece-me adequado ao que é proposto no trabalho e aos respetivos resultados e discussão.

Resumo / Abstract

Adequados.

Introdução

Adequada ao tema abordado. Integra referências atuais e pertinentes.

Métodos

Adequadamente descritos. Variáveis também adequadamente classificadas e definidas. Apenas refiro a não referência à reclassificação das mães, que não está explícito a que se refere (ver notas adicionais adiante).

**Resultados**

No segundo parágrafo refere-se “o maior número de mulheres com a glicémia em jejum alterada e a maior necessidade de insulinoterapia.”

Não está referido se o método de rastreio é o mesmo, nomeadamente se os cut-off’s para classificação como diabetes gestacional foram alterados, bem como se houve alteração nas indicações para insulinoterapia.

Efetivamente, e tal como referido na metodologia, os critérios de diagnóstico de DG foram alterados entre os dois períodos. A principal alteração consistiu na recomendação para a determinação da glicémia em jejum no 1º trimestre, o que não era feito anteriormente e na realização do diagnóstico em apenas um passo (teste diagnóstico – PTGO / Prova de tolerância oral à glicose - não precedido de teste de rastreio). A PTGO era feita no 1º período com uma sobrecarga de 100g de glicose e no 2º período com 75g e na sua interpretação exigia-se a existência de 2 valores alterados no 1º período e atualmente o diagnóstico é feito apenas com um valor alterado.

Compreende-se assim que exista um grupo maior de mulheres com este valor alterado (no 1º trimestre e valor alterado na PTGO com ou sem outra alteração).

Os valores considerados normais para a glicémia em jejum e 1h após a ingestão de glicose não se modificaram significativamente, nos últimos 6 anos.

A definição de normoglicémia implica uma glicémia em jejum entre os 60-90 mg/dl [3,3-5,0 mmol/L] e 1hora após a refeição entre os 100-120 mg/dl [5,5-6,6 mmol/L] e não se alterou significativamente, anteriormente os valores de referência eram 60-90 e 110-130 mg/dL em jejum. A taxa de insulinização aumentou porque neste grupo de mulheres houve necessidade de introduzir a insulina para obtenção do controlo metabólico.

As alterações efetuadas tiveram apenas como objetivo diagnosticar mais precocemente a DG na gravidez para obter um melhor controlo metabólico. Desde o início que tínhamos consciência que o numero de mulheres iria aumentar.

Neste mesmo segundo parágrafo, as percentagens apresentadas para “filho anterior com malformação” não são coincidentes com as que se apresentam no quadro respetivo.

**Corrigido no texto**

Os dois últimos parágrafos dos resultados suscitam-me dúvidas metodológicas:

Por um lado o que entendem os autores como reclassificação das mães. Essa variável não está prevista nos métodos.

A reclassificação é uma recomendação da OMS e consiste na realização de uma PTGO com 75g de glicose cerca de 4 a 6 semanas após o parto. Só assim é possível afirmar que se trata de uma alteração metabólica com origem ou relacionada com a gravidez e que normaliza após o parto

Há critérios estrito para classificar a mãe como normal / como tendo uma anomalia da glicémia em jejum, uma tolerância anormal à glicose ou Diabetes

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 2008-2010 | | 2011-2013 | |
|  |  | mg/dl | mmol/L | mg/dl | mmol/L |
| Diabetes Mellitus | Jejum | ≥ 140 | ≥7,8 | ≥ 126 | ≥7,0 |
| 2ª hora | ≥ 200 | ≥11,1 | ≥ 200 | ≥11,1 |
| Diminuição da tolerância à glicose | Jejum | < 140 | <7,8 | < 126 | <7,0 |
| 2ª hora | 140- 200 | 7,8-11,1 | ≥140<200 | >7,8<11,1 |
| Anomalia da glicémia em jejum | Jejum |  | | ≥110<126 | >6,1<7,0 |
| Prova normal | Jejum | (\*) | | < 110 | <6,1 |
| 2ª hora | < 140 | <7,8 |

(\*) - Prova normal - classificar como anormalidade prévia de tolerância à glicose

Não foi incluída a tabela por exceder o número de tabelas permitidas neste tipo de estudo. Se tal me for permitido poderá ser incluída em anexo, tal como os critérios diagnóstico.

No último parágrafo fazem a comparação dos RN filhos de mãe diabéticas com os filhos de mães não diabéticas internados na UCIN da vossa maternidade. Que interesse pode isso ter se os estão a comparar com um grupo tão heterogéneo de doentes? (imagino que desde a prematuridade extrema até ao RN clinicamente bem). Da leitura do quadro 5 transparece que ser filho de mãe diabético pode ser protetor na UCIN. Se houve algum propósito nesta comparação ele deve estar explicitamente referido na discussão, o que não acontece.

O interesse desta comparação reside no facto de, apesar do melhor controlo metabólico, estes RN continuarem a ter uma morbilidade superior à dos outros RN, morbilidade essa que por ser ligeira não justifica internamento na UCIN.

Por outro lado as alterações encontradas: ser menos macrossómico e mais LIG, ter mais hipoglicémia ou mais anomalias congénitas poderiam ser também encontradas nos outros RN. Em ambos os grupos se optou por não excluir os grandes PT. Na avaliação da hiperbilirrubinémia excluíram-se sim as causadas por doença hemolítica do RN e portanto não atribuíveis à DG em si.

Discussão

Deveria ser extensamente discutida a percentagem de glicemia em jejum alterada passar de 4,6% para 40,8% em dois períodos consecutivos tão próximos. Se este aumento “brutal” se deve a uma reclassificação dos doentes, então estamos a falar de grupos muito diferentes e por isso o trabalho perde parte do seu valor.

Como referido questão anterior, os critérios de diagnóstico de DG foram alterados entre os dois períodos. A principal alteração consistiu na recomendação da realização de uma determinação da glicémia em jejum no 1º trimestre, o que não era feito anteriormente. Compreende-se assim que um grupo superior de mulheres tenha este valor alterado. Em número absoluto não houve um aumento muito significativo de mulheres com DG, houve sim um diagnóstico mais precoce nas grávidas do 2º período (novo consenso), já que o diagnóstico deixou praticamente de ser efetuado no 3º trimestre. O objetivo é diagnosticar mais cedo, corrigir alterações metabólicas mais cedo para diminuir a morbilidade perinatal (mãe e filho) o que estranhamento viemos a verificar não ter acontecido.

Seria de enorme importância referir alguns dados adicionais que pudessem explicar o facto de ter havido um aumento dos RN LIG, da hipoglicemia neonatal. Por exemplo, houve também aumento da percentagem de mães fumadoras? Que hematócritos tinham estes recém-nascidos? Houve aumento da incidência de policitemia? Etc.? Etc.? Não se pode atribuir um aumento dos RN LIG ou da hipoglicemia neonatal apenas à mudança de um protocolo de diabetes gestacional, quando estas características são multifatoriais. A análise multivariada que fazem perde valor se estes dados não forem introduzidos.

Esta alteração foi também encontrada no grupo nacional. Há algum tempo que se vinha objetivando a inversão do padrão de crescimento fetal, ou seja diminuição da macrossomia e aumento dos LIG’s (referência 35). Esta alteração parece estar estatisticamente associada ao insuficiente aumento ponderal da mãe por maior rigor no cumprimento da dieta e maior agressividade na terapêutica com insulina. A % de mulheres fumadoras não foi analisada.

A determinação do hematócrito, nos anos mais recentes, passou a ser efetuada apenas em RN sintomáticos: hipoglicémia persistente, aspeto pletórico ou outra clinica relevante, o que não foi o caso neste grupo de RN.

O aumento da morbilidade neonatal será naturalmente de causa multifatorial. Por este motivo apenas registámos a sua ocorrência e não nos comprometemos com a sua fisiopatologia.

Penso que não está bem explicada a afirmação: “O aumento da prevalência das anomalias congénitas encontrado no nosso trabalho foi uma surpresa e parece estar relacionado com a precocidade do diagnóstico (17,2% antes das 10 semanas) e necessariamente com o controlo metabólico nesse período tão sensível da gravidez.” Penso que deveriam ser referidas outras explicações possíveis, uma vez que apresentar o dobro das malformações congénitas em dois períodos consecutivos tão próximos no tempo pode ser preocupante.

Não é fácil atribuir só à DG o aumento da prevalência de anomalias congénitas. Sabe-se que existe um ligeiro aumento da sua prevalência na DG quando comparados com a população em geral. Quando analisamos a sua evolução ao longo dos últimos 20 anos (objeto de outro estudo) percebe-se que a sua prevalência tem uma distribuição variável com períodos em que estas são frequentes e outros menos frequentes (padrão quase ondulante). Estes 3 últimos anos poderão apenas corresponder a um período de maior prevalência. De qualquer modo aqui ficou o alerta para estarmos atentos nos próximos anos.

Terá havido diferenças na incidência do reporte/registo das malformações

O preenchimento da ficha do RN na base de dados foi feito sempre pela mesma pessoa com consulta do processo clinico, assim como o registo das anomalias congénitas (RENAC) para todos os outros RN.

Haverá alguma diferença na abordagem das grávidas que o explique (efeito secundário da insulina? / outra medicação)

Não está descrita associação entre a terapêutica com insulina e a ocorrência de anomalias congénitas. São vários os factores associados ao aumentos de anomalias congénitas na Diabetes Prévia à gravidez – hiperglicémia, hiperglicosilação das proteínas envolvidas na diferenciação, hipóxia crónica, policitémia / hiperviscosidade e acidose láctica(BAR). O maior determinante destas será estas alterações ocorrerem no momento da organogénese e nesta altura (<8 semanas) muitas grávidas ainda não sabem que o estão e também não têm o diagnóstico de DG estabelecido.

Em teoria, não existe aumento de risco de anomalias congénitas quando a diabetes se desenvolve após o 1º trimestre.

Embora seja referido no título do trabalho, a hipótese do acaso (coincidência) também deve estar referida na discussão.

**Corrigido no texto**

Mais uma vez, no último parágrafo da discussão, o que entendem os autores como reclassificação das mães? Essa variável não está prevista nos métodos.

Respondido na 1ª questão

Conclusão

Está de acordo com o conteúdo do trabalho.

De uma maneira geral, sendo um estudo retrospetivo, parece-me abusivo colocar em questão a qualidade do protocolo atual de abordagem à diabetes gestacional, afirmando que “registou-se um aumento dos casos de hipoglicémia neonatal, de RN LIG e de anomalias congénitas.”

Não fazem referência a se estas importantes alterações que encontraram motivaram algum tipo de intervenção (alteração para o protocolo anterior?). Do mesmo modo, dadas as alterações que são valorizadas pelo trabalho, poderia (ou deveria) ser sugerida algum tipo de investigação para indagar acerca de intervenções que possam minorar as consequências nefastas que o atual protocolo parece estar a produzir.

Como referido, era conhecida o aumento da incidência de RN LIG (independente da tabela de crescimento fetal consultada). Na sequência da realização desta análise, os resultados foram comunicados à coordenação do registo nacional de grávidas com diabetes gestacional. Verificou-se que em todo o grupo nacional havia aumento dos RN com hipoglicémia e um aumento da prevalência de anomalias congénitas.

Em face disto houve uma reunião nacional para proceder a ajustes no protocolo em vigor, sobretudo no que respeita aos *cut-offs* para a intervenção farmacológica. Esta nova versão está em vigor desde Janeiro de 2017. Teremos que nos manter atentos ao que vai acontecer no futuro.

Referências

Adequadas.

Quadros e Figuras

Adequados.

EXTENSÃO

Adequada.

APRESENTAÇÃO

Adequada.